



TITLE:

尿路敗血症の診断におけるプロカルシトニン(PCT)値測定の有用性

AUTHOR(S):

細川, 幸成; 武長, 真保; 伊丹, 祥隆; 篠原, 雅岳; 高田, 聡; 林, 美樹; 橋村, 正哉; 藤本, 清秀; 平尾, 佳彦

CITATION:

細川, 幸成 ...[et al]. 尿路敗血症の診断におけるプロカルシトニン(PCT)値測定の有用性. 泌尿器科紀要 2012, 58(10): 539-542

ISSUE DATE:

2012-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/164995>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-11-01に公開

尿路敗血症の診断におけるプロカルシトニン (PCT) 値測定の有用性

細川 幸成¹, 武長 真保¹, 伊丹 祥隆¹

篠原 雅岳¹, 高田 聡^{1*}, 林 美樹¹

橋村 正哉², 藤本 清秀², 平尾 佳彦²

¹多根総合病院泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科学教室

CLINICAL UTILITY OF MEASUREMENT OF PROCALCITONIN FOR DIAGNOSIS OF UROSEPSIS

Yukinari HOSOKAWA¹, Maho TAKENAGA¹, Yoshitaka ITAMI¹,
Masatake SHINOHARA¹, Satoshi TAKADA¹, Yoshiki HAYASHI¹,
Masaya HASHIMURA², Kiyohide FUJIMOTO² and Yoshihiko HIRAO²

¹The Department of Urology, Tane General Hospital

²The Department of Urology, Nara Medical University

We assessed the diagnostic value of procalcitonin (PCT) in urosepsis on 54 patients with urinary tract infections (UTI), suspected of having urosepsis. The results of urine culture, blood culture, and serum concentrations of PCT were analyzed. Overall, the sensitivity and specificity of PCT for bacteremia were as follows: 100 and 31.6% at concentrations of >0.5 ng/ml and 75.0 and 78.9% at concentrations of >10 ng/ml. we concluded that the PCT level could be a reliable early marker suggestive of urosepsis, and may be helpful when deciding whether to perform immediate urological intervention or not.

(Hinyokika Kiyo 58 : 539-542, 2012)

Key words : Procalcitonin, Urosepsis

緒 言

プロカルシトニン (PCT) はカルシトニンの前駆体であるが, ホルモン活性はもたないとされている。通常, 甲状腺C細胞で産生されるが, 細菌感染症が生じた際, TNF- α などの炎症性サイトカインの刺激により甲状腺以外の様々な臓器で産生され血中に分泌される^{1,2)}。特に細菌感染症による敗血症の重症度を鋭敏に反映する特異的マーカーとしての有用性が報告されている³⁻⁵⁾。

今回, 尿路感染からの敗血症が疑われた症例のうち, PCT が測定された症例について, 後方視的に検討したので報告する。

対 象 と 方 法

対象は2009年8月~2011年6月の間に, 多根総合病院を受診し, 尿路感染症と診断された症例のうち, 担当医により敗血症が疑われ, 血清 PCT 値測定・血液培養検査・尿培養検査が施行されていた54例。血液培養は全例, 抗生剤投与前にルートキープ時に基本的には静脈血より採取した。ただし, 担当医が血液ガス分

析の必要性を感じた症例については, 動脈血採取時に同時に動脈血から血液培養検体を採取した。PCT 値測定は, プラームス PCT-Q[®] (イムノクロマト法, 和光純薬工業株式会社) を用いて行った。このキットは PCT 値を 0.5 ng/ml 未満, 0.5 ng/ml 以上, 2 ng/ml 以上, 10 ng/ml 以上の4つの段階濃度で判定できるものである。

血液培養の結果と白血球数, 好中球数, 血小板数, CRP 値, PCT 値, 糖尿病の合併の有無との関連について検討を行った。糖尿病に関しては, 日本糖尿病学会の定義⁶⁾を参考に, 空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl, HbA1c 6.5% 以上, あるいは抗糖尿病薬の内服中の症例を糖尿病ありと定義した。また敗血症の定義については, The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) consensus conference によるもの (systematic inflammatory response syndrome の存在に加え, 感染症が存在するもの) を用い⁷⁾, 血液培養陽性 (血流感染症: blood stream infection, BSI) とは区別した。ちなみに systematic inflammatory response syndrome (SIRS) の定義⁷⁾は, 1) 体温が 38°C 以上, あるいは 36°C 未満, 2) 心拍数が 90回/分以上, 3) 呼吸数が20回/分, あるいは PaCO_2 が 32 mmHg 未満, 4) 白血球数が $12,000/\text{mm}^3$, あ

* 現: 星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

Table 1. Patients characteristics

	全体 (N=54)	血液培養陽性 (N=16)	血液培養陰性 (N=38)	p 値
年齢 (歳)	72.5 (39-93)	79.5 (39-93)	63.5 (18-88)	0.016
性別 (男性 vs 女性)	24例 vs 30例	8例 vs 8例	16例 vs 22例	0.762
臨床診断				0.265
急性腎盂腎炎	42例 (77.8%)	14例 (87.5%)	28例 (73.7%)	
急性前立腺炎	12例 (22.2%)	2例 (12.5%)	10例 (26.3%)	
糖尿病の合併	14例 (25.9%)	5例 (31.3%)	9例 (23.7%)	0.562
受診時の血液検査				
白血球数 (/mm ³)	13,500 (2,100-36,800)	12,850 (2,100-36,800)	14,789 (5,100-29,400)	0.762
好中球数 (/mm ³)	12,151 (1,698-34,997)	12,205 (1,698-34,997)	12,151 (4,039-26,784)	0.872
血小板数 (/mm ³)	17.0万 (3.4万-68.0万)	12.5万 (3.4万-31.2万)	16.6万 (6.5万-68.0万)	0.005
CRP 値 (mg/dl)	12.86 (0.09-37.69)	16.45 (0.09-29.95)	10.77 (0.12-37.69)	0.070
血液培養検体採取部位(動脈血 vs 静脈血)	13例 vs 41例	7例 vs 9例	6例 vs 32例	0.028

Comparison of clinical and laboratory variables between patients with and without positive blood culture results.

るいは 4,000 /mm³ 未満, または未成熟好中球数が 10% 以上, の 4 項目で診断基準が構成され, このうち 2 項目以上の項目の臨床所見を含む病態である.

群間の統計学的な検討は, Mann-Whitney 検定, カイ 2 乗検定を用いて行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

対象の年齢は18~93歳 (中央値72.5歳), 男性24例, 女性30例であった. 患者背景を Table 1 に示す. 臨床診断では急性腎盂腎炎の診断が42例 (77.8%) と多く, そのうち, 尿路結石からの急性腎盂腎炎は26例であった. 結石がなかった16例のうち, 3例に糖尿病, 2例に膀胱尿管逆流症を基礎疾患として認め, 他に経皮的腎瘻による尿路管理が1例に行われていた. 急性腎盂腎炎以外の診断の12例 (22.2%) は急性前立腺炎の診断で, 敗血症の可能性を危惧され PCT 値測定が施行されていた. この中で, 前立腺針生検後に急性前立腺炎が疑われた症例は認めなかった. 糖尿病の合併は14例 (25.9%) にみられた. 初診時に明らかに SIRS の基準にあてはまり, 敗血症を疑ったものは 66.7% (36例) であった. 全体で16例 (29.6%) が血液培養陽性であった. 血液培養の結果に影響を与える因子として, 年齢, 血小板数, 血液培養の検体が動脈血から採取したものか, 静脈血から採取したものか, で有意差を認めた. 尿培養検査では56例中5例で, 細

菌が検出されなかった. 血液培養陽性であった16例中14例で, 尿培養検査と一致した細菌が検出された. Table 2 に, PCT 値と血液培養検査結果との関係を示す. PCT 値 0.5 ng/ml 未満では血液培養陽性症例は認めなかったが, 10 ng/ml 以上では60%が血液培養陽性であった. また検出された16例中14例がグラム陰性桿菌であった. PCT 0.5 ng/ml 以上をカットオフ値とした場合, 感度100%, 特異度は31.6%, PCT 2 ng/ml 以上をカットオフ値とした場合, 感度87.5%, 特異度は47.4%, 10 ng/ml 以上をカットオフ値とした場合, 感度75.0%, 特異度は78.9%であった (Table 3).

考 察

尿路感染症は, 日常臨床で遭遇する疾患であり, その治療には本邦でもガイドライン⁸⁾が発行されている. その中でも, 生命予後を左右する可能性のある, 尿路感染症から生じる敗血症の治療が重要である. 尿路敗血症による死亡率は16.1%であったとする報告⁹⁾もある. 尿路敗血症が引き起こされる原因として, 78%が尿路閉塞によるもの, 残りの22%も尿流動体に変化をもたらす疾患があった¹⁰⁾と報告されており, ドレナージなどの外科的処置のタイミングが生命予後を左右すると考えられるが, その明瞭な基準はない. 微生物による BSI は, 宿主の防御能の破綻により初感染病巣に限局した感染症にとどめることができない

Table 2. Serum procalcitonin values in the 54 patients with UTI

PCT (ng/ml)	症例数	血液培養陽性数 (%)	検出菌
<0.5	12	0 (0.0%)	
≥0.5	8	2 (25.0%)	<i>Escherichia coli</i> (1例), <i>Klebsiella</i> (1例)
≥2	14	2 (14.3%)	<i>Escherichia coli</i> (1例), <i>Proteus</i> (1例)
≥10	20	12 (60.0%)	<i>Escherichia coli</i> (6例), <i>Enterococcus</i> (2例), <i>Enterobacter</i> (1例), <i>Pseudomonas</i> (1例), <i>Klebsiella</i> (1例), <i>Proteus</i> (1例)

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and efficiency of PCT in patients with and without positive blood culture results

PCT 値 (ng/ml)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Efficiency
≥0.5	100.0%	31.6%	38.1%	100.0%	51.9%
≥2	87.5%	47.4%	41.2%	90.0%	59.3%
≥10	75.0%	78.9%	60.0%	88.2%	77.8%

The sensitivity and specificity of PCT for bacteremia were as follows: 100 and 31.6% at concentrations of >0.5 ng/ml and 75.0 and 78.9% at concentrations of >10 ng/ml.

かったものであること¹¹⁾を考えると、偽陰性の可能性があるものの、尿路感染症があり血液培養で陽性であることは、尿路敗血症が生じている可能性が高く、早急なドレナージを含め集学的な治療が必要である指標になりうると考えられる。しかし、結果を得るのに時間を要することが問題であり、代替となるマーカーが望まれる。

PCT はアミノ酸116個よりなる分子量約 13 kDa のペプチドで、正常では甲状腺C細胞で産生されるが、細菌による全身性の重篤な感染症が生じた際、TNF- α などの炎症性サイトカインが産生され、その刺激により甲状腺以外の様々な臓器で産生され血中に分泌される^{1,2)}。非感染性の炎症や局所的な感染、ウイルス感染では PCT 値は上昇したとしても軽度で留まる¹⁾とされ、PCT 値の測定は重症細菌感染症の鑑別や重症度の判定に有用なもの¹²⁻¹⁴⁾とされている。また、結果に時間を要する血液培養と異なり、今回、われわれが使用したブラームス PCT-Q[®] はサンプルをセットし30分静置後、15分以内に判定するもので、検査後1時間以内に結果が判別できるものである。初診時、敗血症の基準にあてはまらなくても、その後の経過で敗血症の診断に到る症例は存在する。初診時の臨床所見から敗血症に到る症例を選別することが日常の臨床では重要である。尿路感染の大半が細菌性であること⁸⁾より、今回、われわれは血液培養検査の代替マーカーとして PCT 値測定が泌尿器科領域においても有用と考え、後方視的に検討を行った。

敗血症の診断において、PCT 測定のカットオフ値を 0.5 ng/ml 以上とした場合、感度は 93.9%⁵⁾、血液培養検査については同じカットオフ値で 42.6% (20/47例) が陽性であった¹⁴⁾とする報告がある。今回のわれわれの検討ではカットオフ値を 0.5 ng/ml とした場合、血液培養陽性の感度は 100% (16/16例) であった。症例数が少ない影響も考えられるが、PCT 値はグラム陰性菌敗血症について高値を示し、グラム陽性球菌敗血症では PCT 値の上昇が軽度のことがあること¹³⁾が指摘されており、このことが影響してい

る可能性も考えられる。また、PCT は感染症発症後、約3時間後より血中濃度が上昇するとされている¹⁵⁾が、救急外来などで、早期に採取したものでは、上昇してきていない症例も含まれる可能性があり考慮する必要がある。PCT の半減期は約22時間¹⁵⁾とされており、長時間高濃度を維持しやすい点も熟知しておくべきである。

EAU では、尿路敗血症の治療のアルゴリズムを示しており¹⁶⁾、尿路敗血症を示唆する徴候・症状を示した場合、early goal-directed therapy と empirical antibiotic therapy を推奨している。early goal-directed therapy の達成に尿路のドレナージが有効と考えられる。しかし、実際にはサイズが 5 mm 以下の結石で自然排石が期待できる症例¹⁷⁾や認知症を有する高齢者などには、尿管ステントや尿道バルーン、腎瘻、膀胱瘻などのドレナージを躊躇する症例も少なくない。一方、受診後、翌日には全身状態の悪化が著しく慌ててインターベンションを施行する症例も経験する。6時間以内に early goal-directed therapy を達成することで、死亡率が減少すると報告¹⁸⁾されているが、早期のインターベンションにより達成を促進すると思われる。早期の尿路インターベンションの可否を決定するのに、検査後1時間で結果がわかる PCT 値測定は、今回のわれわれの結果からカットオフ値を 0.5 ng/ml とした場合、感度が 100% であったことから、泌尿器科領域では有効であると考えられた。PCT のカットオフ値を 0.5 ng/ml とした場合、overtreatment となる症例が多少含まれるかもしれないが、尿路敗血症が生命を脅かす病状であることを考えると、早期の尿路インターベンションは不可欠と思われるためである。そのため、early goal-directed therapy を達成するためには、現時点では初診時に尿路敗血症を疑い、PCT 0.5 ng/ml 以上での尿路インターベンションが妥当と考えている。

結 語

今回、われわれは尿路敗血症の診断に対する PCT 測定の有効性について検討した。現在、われわれは PCT 測定キットを定量値で測定できるバイダス アッセイキット B・R・A・H・M・S PCT[®] (シスメックス・バイオメリユー株式会社) に変更して尿路敗血症を疑った症例には積極的に PCT 値を測定している。今後、症例を蓄積して再度、検討を行いたい。

文 献

- 1) 新井隆男, 行岡哲男, 松本哲哉: プロカルシトニン. *Modern Media* 52: 14-18, 2006
- 2) Becker KL, Nylen ES, White JC, et al.: Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of

- peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 1512-1525, 2004
- 3) Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al.: Cytokine, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* **25**: 607-613, 1997
- 4) Kitamura M, Endo S, Sato N, et al.: Procalcitonin levels in the blood reliably reflect the severity of diffuse peritonitis. *Medical Postgraduates* **42**: 159-163, 2004
- 5) 遠藤重厚, 佐藤信博, 鈴木 泰, ほか: 敗血症迅速診断法としてのイムノクロマトグラフィー法によるプロカルチニン値測定の意義. *Medical Postgraduates* **45**: 118-122, 2007
- 6) 日本糖尿病学会編集: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010. 南江堂, 2010
- 7) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee: American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* **101**: 1644-1655, 1992
- 8) 品川長夫, 那須 勝, 相川直樹, ほか: 日本感染症学会・日本化学療法学会編: 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画, 東京, 2005
- 9) Ackermann RJ and Monroe PW: Bacteremic urinary tract infection in order people. *J Am Geriatr Soc* **44**: 927-933, 1996
- 10) Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, et al.: Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest* **38**: 45-49, 2008
- 11) Benner IL Jr and Beeson PB.: Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects. *Yale J Biol Med* **26**: 241-262, 1954
- 12) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341**: 515-518, 1993
- 13) Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al.: Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* **10**: 628-633, 2004
- 14) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al.: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* **11**: 152-159, 2005
- 15) Nylen ES and Alarifi AA: Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **15**: 553-573, 2001
- 16) Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Carlet JM, et al.: Sepsis syndrome in urology (urosepsis): guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 33-38, 2011 (http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf)
- 17) Ueno A, Kawamura T, Ogawa A, et al.: Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. *Urology* **10**: 544-546, 1977
- 18) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* **345**: 1368-1377, 2001

(Received on March 6, 2012)

(Accepted on May 22, 2012)